



Die Salvarsantherapie. Rückblicke und Ausblicke.

Von P. Ehrlich.

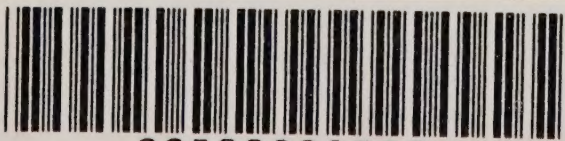
Sehr geehrte Herren! *) Ich bin der Einladung, heute vor Ihnen über Dioxydiamidoarsenobenzol zu sprechen, gern nachgekommen und möchte den jetzigen Zeitpunkt, der für mich gewissermassen den Abschluss einer langen und mühseligen Kampagne darstellt, benutzen, um in kurzen Zügen den gegenwärtigen Stand der Angelegenheit zu erörtern.

Ich habe schon wiederholt — und zuletzt in Königsberg, dann in meinem mit Hata herausgegebenen Buch — die Prinzipien, die ich bei der praktischen Erprobung zu verfolgen für notwendig hielt, in kurzen Zügen skizziert. — Während man sich früher begnügt hat, neue Mittel an einzelnen Kliniken an wenigen Fällen, die zuweilen nicht einmal die Hundert erreichten, probieren zu lassen, glaube ich, dass in Zukunft ein solcher Modus procedendi nicht mehr angängig ist, da sich vielfach gezeigt hat, dass unter diesen Umständen auch Arzneimittel in die allgemeine Praxis gelangen, die nachträglich bei der Erprobung im Grossen Schädlichkeiten und Mängel aufweisen, die sich in der Hand der wenigen erfahrenen Erprober nicht gezeigt hatten. Denn die Hoffnung, dass mit dem Ideal der modernen Therapie, d. h. mit vollkommen unschädlichen Substanzen, eine Heilwirkung im Körper ausgelöst werde, scheint mir fast gänzlich ausgeschlossen zu sein. Mit einer gewissen Toxizität wird man stets zu rechnen haben; dieselbe darf nur nicht eine solche sein, dass im Verhältnis zur vorliegenden Krankheit die Gefahrchance eine irgendwie grosse ist, also die negative Seite überwiegt. In dieser Beziehung dürfte es sich empfehlen, bei differenten Arzneimitteln, zumal denen der Arsenikreihe, eine ausgiebige Erprobung vorangehen zu lassen, die im wesentlichen in die Hände erster Fachmänner gelegt wird. Ich glaube, das wird auch der Weg der Zukunft sein müssen und ich darf daher vielleicht die

*) Fortbildungsvortrag, gehalten in Frankfurt a. M. am 8. Dezember 1910.

Missstände und Unannehmlichkeiten berühren, die hierbei zutage getreten sind. Derartige Uebelstände waren ja — und ich verweise hier auf die Periode der Tuberkulin- und Diphtherieserumerprobung — immer die Regel, wenn auf einmal eine bestimmte Substanz von der ganzen Aerztewelt verlangt wurde, die Vorräte aber nicht ausreichten, auch nur den hundertsten Teil der Wünsche zu erfüllen. Und gerade bei Salvarsan, dessen Vorerprobung leider so lange gedauert hat, traten die hierdurch bedingten Missstände in ganz besonders scharfer Weise hervor. Ich kann die Versicherung abgeben, dass ich bei der Verteilung des Mittels mich nur von sachlichen Gründen habe leiten lassen und dass ich mich bemüht habe, das Präparat in die allerbesten Hände zu geben. Natürlich war das nur bis zu einem gewissen Zeitpunkt möglich; ich konnte, als die Nachfrage schliesslich die Lieferungsmöglichkeit bedeutend überstieg, selbst hervorragende Fachkollegen, die sich zu spät gemeldet hatten, nicht mehr berücksichtigen. Für die Fernstehenden mochte es vielleicht den Anschein haben, als ob gewisse Aerzte absichtlich beiseitegeschoben würden; und dieser Umstand war es besonders, der im Verein mit anderen wachsende Erregung weiter Kreise hervorgerufen hat. Es ist schwer zu sagen, wie sich derartiges in Zukunft wird vermeiden lassen.

Besonders heftigen Angriffen war mein Modus procedendi ausgesetzt von seiten des Auslandes, wo man zum Teil in dem neuen Mittel eine Konkurrenz und eine Gefährdung eigener Erfindungen erblickte, oder sich von Motiven leiten liess, auf die näher einzugehen ich unter meiner wissenschaftlichen Würde halte. Am weitesten ist in dieser Beziehung Hallopeau gegangen, der die ganze Erprobung wesentlich als eine grosse inusuelle Reklame ansah. Ich habe dazu zu bemerken, dass ich das Präparat an Freunde und Gegner in gleicher Weise abgegeben habe, da es mir ausschliesslich eben um eine unparteiische Erprobung des Mittels zu tun war. Ich habe auch den Erprobern vollständig freie Hand gelassen und nur als einziges Aequivalent die Bitte ausgesprochen, mir die gemachten Beobachtungen und erzielten Resultate mitzuteilen. Ein Zwang oder irgend eine Beeinflussung der Publikationen hat mir vollständig fernegelegen und ich habe niemals daran gedacht, sie zu versuchen, da eben dadurch das Bild getrübt worden wäre. Zurzeit liegt eine sehr grosse, fast an mehrere hundert grenzende Zahl von Publikationen vor, zum Teil von den tüchtigsten Vertretern der wissenschaftlichen Welt, in denen die Vorteile und Nachteile des Mittels, die Unfälle und Nebenerscheinungen, auch Todesfälle eingehend besprochen sind. Ich muss es daher als eine tiefe Ungerechtigkeit betrachten, wenn mir von Hallopeau vorgeworfen wird, als ob von meiner Seite eine Politik des Versteckspiels ge-



trieben und ungünstige Berichte unterdrückt würden¹⁾. Es ist ja ganz selbstverständlich, dass die Publikation den Autoren allein zusteht und es absolut undenkbar ist, dass das gesamte ungeheuer grosse Material etwa von mir hätte bearbeitet werden können. Ich muss mich daher darauf beschränken, aus der Summe der vorliegenden Erfahrungen generelle Punkte, die für die Frage der Applikation, Indikation und Kontraindikation von Bedeutung sind, herauszugreifen und kurz zu skizzieren.

Aber selbst die Verfolgung der wichtigsten Fälle wird jetzt, nachdem die Behandlung mit Salvarsan eine immer steigende Ausdehnung angenommen hat, kaum mehr möglich sein und ich glaube daher, dass ich nach dieser mühevollen und aufregenden Periode mich von der aktiven Erprobung des Mittels zurückziehen kann. Ich habe meine Zusage, dass Salvarsan erst dann freigegeben werden solle, wenn es an einer grossen Zahl von Fällen (20—30 000) erprobt sein würde, gehalten; die Wirkung des Mittels, die Indikationen und Kontraindikationen, die Dosen und die Gefahren sind festgestellt, so dass ich jetzt meine Vorarbeit als abgeschlossen betrachten kann.

Und wenn zurzeit auch die übertriebenen Hoffnungen, dass mit einmaliger Injektion einer relativ kleinen Dosis die Syphilis in einem grossen Prozentsatz der Fälle sofort ausgerottet werden kann — zu denen meine Aeusserungen übrigens nie Veranlassung gegeben haben — sich nicht erfüllt haben und an Stelle des übertriebenen Optimismus vielfach ein ebenso unberechtigter Pessimismus getreten ist, wenn gewisse ernste Erscheinungen (Fingers Neurorezidive) Bedenken wegen der Anwendung erregt haben, so halte ich auch diesen Umstand durchaus nicht für nachteilig für die Freigabe des Mittels, da es geeignet ist, die Aerzte zu bestimmen, bei der Anwendung von Salvarsan Vorsicht walten zu lassen und die Patienten durch Aussicht auf Unerfüllbares nicht zu enttäuschen. — Ebensowenig kann ich in dem Umstand, dass über die beste Behandlungsform und die beste Dosierung ein definitives Urteil noch nicht gewonnen ist, einen Hinderungsgrund erblicken. Man wird auch nicht verlangen können, dass ein so schwieriges Problem wie das der Syphilisbehandlung mit ihren verschiedensten Manifestationen im Lauf eines halben

¹⁾ Dies muss aus dem Munde von Hallopeau umso verwunderlicher erscheinen, als über das Hektin, als dessen Propagator er auftritt, *re vera*, trotzdem Tausende von Fällen behandelt sein sollen, ausführliche Berichte, die eine irgendwie nennenswerte Zahl umfassen, nicht vorliegen und auch Missstände, die mit der Anwendung des im Gegensatz zu 606 absolut ungefährlich sein sollenden Mittels verbunden sind, insonderheit die Akustikusschädigungen, von seiner Seite spät und nur auf Interpellation erwähnt werden.

Jahres eine definitive Lösung findet; — ist dieses doch nicht einmal mit Quecksilber der Fall, trotz jahrhundertelanger Erfahrung!

Aber auf jeden Fall kann als festgestellt gelten, dass wir jetzt doch einen ungefähren Ueberblick haben über die Grösse der anzuwendenden Dosen, ihr Variieren nach Art der Infektion, über die Möglichkeit der Wiederholung der Injektionen. Auf Grund dieser Erfahrungen ist die Möglichkeit eines rationellen Ausbaues der Therapie gegeben.

Nach diesen mehr allgemeinen Vorbemerkungen möchte ich nun, da es unmöglich ist, in einem Vortrage das ganze vorliegende Material auch nur annähernd zu würdigen, auf einzelne Punkte eingehen, die mir von Bedeutung scheinen. Ich lasse hier auch den chemischen Teil und die Präparationsmethoden der verschiedenen Lösungen ausser acht, da dieses alles, wie auch die allgemeinen Resultate der Salvarsanbehandlung Ihnen allen ja bekannt ist.

Wir wissen jetzt, dass das Präparat eines der mächtigsten Spezifika gegen die Syphilis darstellt, das gewöhnlich an Schnelligkeit der Wirkung die üblichen Behandlungsmethoden bei weitem übertrifft. Wenn trotzdem dem Präparat vielfach mit Misstrauen begegnet wird, so kommt das daher, dass über seine Nebenwirkungen zum Teil durchaus entstellte und irrige Berichte in die Oeffentlichkeit gelangt sind.

Insbesondere ist es hier die schädigende Wirkung auf die Sinnesorgane, die so oft schon in den Vordergrund geschoben wurde, und zwar zunächst die *Amaurose*. Von Anfang an ist auf Grund der Erblindungsfälle, die bei Atoxyl und auch bei Arsazetin aufgetreten sind, der Verdacht ausgesprochen worden, dass Salvarsan die gleichen Nebenwirkungen verursacht. Ich habe im September durch Rundfrage festgestellt, dass unter damals 8000 Fällen nicht ein einziger Erblindungsfall vorgekommen war. Ich muss es daher als absichtliche Entstellung bezeichnen, dass *Hallopeau* diese meine Feststellungen anzweifelt und — ohne Beweise anzuführen — die Mär von den Erblindungsfällen aufrecht erhält. Von den 4 von ihm erwähnten Fällen sollen 2 in der *Lassar*schen Klinik in Berlin vorgekommen sein. Diese Behauptung entbehrt jedoch jeder Grundlage, da es sich immer wieder um dasselbe, von mir schon widerlegte Gerücht handelt. Bei dem 3. der von *Hallopeau* zitierten Erblindungsfälle ist dem Betreffenden 10 Minuten lang schwarz vor den Augen geworden und der 4. Fall endlich soll einen *Tabes*fall betreffen. Dieser letztere ist aber, weil ohne literarischen Hinweis, überhaupt nicht kontrollierbar.

Seit dieser Zeit ist mindestens die dreifache Zahl von Fällen behandelt worden und es ist seitdem ein einziger Fall vorgekommen, bei dem anscheinend infolge der Injektion eine

Netzhautatrophie eingetreten ist. Es handelt sich um einen der von Finger - Wien berichteten Fälle:

22 jährige Patientin, die wegen Lues maligna längere Zeit behandelt worden war und welche am 6. Juli 0,4 g Salvarsan in Emulsion nach Wechselmann erhielt. Am 5. Oktober, also 3 Monate später, klagte sie über Sehstörungen; es zeigte sich eine beiderseitige Einschränkung des Gesichtsfeldes, Pupillendifferenz, also eine beginnende Optikusatrophie.

Ich kann aber nicht unterlassen hier zu erwähnen, dass diese Patientin in dem vorhergehenden Jahr andauernd mit Arsenikalien behandelt worden war, indem sie an einer anderen Klinik vom 16. IV. bis 10. V. 30 Arsazetininjektionen erhalten und dann in der folgenden Zeit 4 intensive Enesolkuren durchgemacht hatte, letztere wie folgt:

- | | | |
|-------------------|------|-------------------|
| 11. VIII.—19. IX. | = 28 | Enesolinjektionen |
| 25. X.— 8. XI. | = 9 | „ |
| 19. XI.—22. XII. | = 18 | „ |
| 8. III.—28. III. | = 14 | „ |

Es handelt sich also hier um eine Patientin, die fast ein ganzes Jahr unter der Einwirkung organischer Arsenikalien gestanden hat, und das ist nach meiner Ueberzeugung ein Moment, das von ganz besonderer Bedeutung für die Auffassung dieses Falles sein muss. Denn die Geschichte der Atoxylerblindungen hat gezeigt, dass unter dem Einfluss von Arsenikalien eine spezifische Ueberempfindlichkeit des Auges leicht entstehen kann, die ich darauf zurückführe, dass die Arsenozeptoren der Netzhaut eine erhöhte Avidität für Arsenikalien gewonnen haben. Solche Ueberempfindlichkeiten sind rein funktioneller Natur und sie treten eben nur dadurch zutage, dass bei Einwirkung der betreffenden Arzneimittel besonders leicht Schädigungen verursacht werden. So hat sich, um nur einen interessanten Fall zu erwähnen, gezeigt, dass Arsazetin, bei frischen Erkrankungen angewendet, ungefähr dieselbe Wirkung ausübt wie das Atoxyl, dass es sich aber ungünstiger verhält, wenn es nach vorhergegangenen Atoxylkuren injiziert wird ²⁾, während unter diesen Umständen das

²⁾ Ich habe darüber auch schon in meinem Vortrage im Verein für das ärztliche Fortbildungswesen in Berlin (Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1909, No. 23, pag. 8) gesagt:

„Weiterhin wird man anamnestisch festzustellen haben, welchen Behandlungen die Patienten früher unterzogen worden sind, da aus der Geschichte des Atoxyls bekannt ist, dass frühere Atoxylkuren eine Ueberempfindlichkeit des Organismus auslösen können. Das ist in noch höherem Masse der Fall beim Arsazetin, indem hier die Vorbehandlung mit Atoxyl nach Feststellung unserer Tropenärzte die Heilwirkung sehr vermindert, die bekannten Gefahren der Anwendung aber in hohem Grade gesteigert werden. Diese garnicht voraus-
zusehende erworbene Ueberempfindlichkeit ist bei der Sachlage nur so zu erklären, dass die Arsenozeptoren des Organismus eine erhöhte Avidität gewonnen haben. Auf diese Weise ist das normale

Atoxyl noch gute Wirkung hat. Es ergibt sich also hieraus, dass frühere Atoxylkuren eine Ueberempfindlichkeit des Auges gegen bestimmte Arsenikalien, die gar nicht mit dem Atoxyl identisch zu sein brauchen, auslösen können. Dass diese Spiegeluntersuchung des Auges im Falle Finger negativ gewesen ist, beweist nicht das mindeste, da für die leichten Atoxylschädigungen an erster Stelle ja überhaupt die Farbenprüfung massgebend ist und die Ueberempfindlichkeit als solche ja erst durch die Einwirkung des spezifischen Agens erkannt werden kann. Ich muss auch hinzufügen, dass ich vielfach an Stellen, die mich wegen Behandlung von Patienten, die früher intensive Atoxylkuren durchgemacht haben, fragten, abgeraten habe. Hätte mir Herr Prof. Finger von diesem Fall und seiner Vorgeschichte Kenntnis gegeben, so würde ich entschieden abgeraten haben, die Salvarsanbehandlung durchzuführen.

Ausserdem möchte ich noch hinzufügen, dass, nachdem ich in meinen ursprünglichen Vorschriften zuerst abgeraten hatte, Augenerkrankungen überhaupt zur Behandlung zuzuziehen, später doch bei verschiedenen syphilitischen Augenaffektionen die Injektion mit Salvarsan durchgeführt wurde. Es waren das zuerst Iritiden, später auch Neuroretinitiden und Iridozykliden. Hier wurden nach den übereinstimmenden Berichten von Deutschmann, Gross, Havas, Igersheimer, Römer, Schanz, Wechselmann und Seeligsohn in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gute, zum Teil glänzende Resultate erzielt³⁾. Selbst bei der Keratitis parenchymatosa, die infolge der pathologisch-histologischen Verhältnisse sehr schwer beeinflussbar ist, konnte manchmal ein, wenn auch nur ganz geringer und langsamer Einfluss beobachtet werden. Auf Grund dieser Resultate hat man es dann auch gewagt, vorsichtig bei der schwersten Form der Netzhauterkrankungen, nämlich der Atrophia nervi optici das Mittel in Anwendung zu ziehen. Wenn das Mittel ein Retinotoxikum darstellte, so müsste eine akut eintretende Schädigung gerade bei diesen Fällen unausbleiblich sein. Re vera ist dies aber durchaus nicht der Fall gewesen — worauf als erster Gross hingewiesen hat; — ja es ist sogar in einzelnen Stellen eine, wenn auch nur geringe Besserung erzielt worden. Hierüber sagt Hirsch³⁾:

Verteilungsgesetz zwischen Parasiten und Organismus gestört: die Parasiten nehmen nur wenig von dem Arsenikal auf und werden daher abnorm schwach beeinflusst, die Organe dagegen speichern das Mittel in ungewöhnlich hohem Grade auf und sind dadurch besonders gefährdet.“

³⁾ C. Hirsch: Ehrlich-Hata bei luetischen Augenerkrankungen. Münch. med. Wochenschr. No. 49, 1910.

Der erste Fall beweist, dass auch ein schweres Sehnervenleiden, welches bisher eine absolut schlechte Prognose hatte, von der Ehrlich-Hatainjektion in günstiger Richtung beeinflusst wird, eine Tatsache, welche die Unschädlichkeit des neuen Mittels für den Optikus eklatanter zeigt als der Umstand, dass von den vielen Tausend bisher so behandelten Menschen mit gesunden Sehnerven keiner erblindet ist.

Wie dem aber auch sei; wenn wir bedenken:

1. dass die Augenschädigungen durch Atoxyl 1—2 Proz. betragen haben, was bei Salvarsan bei einer Zahl von 25 000 Behandelten im gleichen prozentualen Verhältnis nicht weniger als 250 bis 500 Erblindungsfällen entsprechen würde; wenn wir

2. bedenken, dass vielfach weit grössere und wiederholte Gaben von Salvarsan angewandt wurden, ohne jeden Schaden;

3. dass auch in einer grossen Zahl von Fällen syphilitischer Netzhautaffektionen⁴⁾ mit glänzendem Erfolge und ohne jede Störung mit Salvarsan behandelt worden ist;

4. dass in dem einen Fingerschen Fall eine intensive Arsenikkur vorangegangen ist,

so werden wir zu dem Schlusse gelangen müssen, dass das Salvarsan als solches keinerlei schädigenden Einfluss auf das Auge ausübt.

Eine viel grössere Bedeutung beanspruchen vielmehr Erscheinungen, die die Schädigung bestimmter Nervengebiete betreffen und die zuerst von Wechselmann beschrieben und erklärt worden sind und später auch vereinzelt von anderen Erprobern (Spiethoff, Kowalewski, Werther) konstatiert wurden. Eine grössere Bedeutung erlangten diese Erscheinungen und sie traten in den Vordergrund des Interesses, nachdem in der Fingerschen Klinik in Wien ein gehäuftes Vorkommen beobachtet wurde. Unter 17 Rezidiven berichtete Finger, abgesehen von dem obenerwähnten Fall von Amaurose, dreimal über Störungen des Akustikusgebietes. Ich habe daraufhin eine Rundfrage erlassen und an 25 Stellen mit über 7000 Behandelten festgestellt, dass 9 Akustikusstörungen zum Teil isoliert, zum Teil mit Störungen in anderen Nervengebieten aufgetreten waren. Es hat sich aber dabei herausgestellt, dass

⁴⁾ Eine Ausnahme hiervon bildet ein Fall, den Dr. Jordan in Moskau behandelt hat. Es handelt sich um eine ursprüngliche doppelseitige Neuroretinitis mit fast vollkommener Amaurose (0,01). Hier trat nach Injektion von Salvarsan vorübergehende Besserung ein, aber es folgte bald danach auf dem linken Auge beginnende Atrophie. Da nun bekannt ist, dass Sehnervenatrophie die Folgeerscheinung starker Netzhautentzündungen darstellt, wird auch von den behandelnden Aerzten nicht angenommen, dass in diesem Falle die atrophischen Vorgänge mit der Salvarsaninjektion in einen kausalen Zusammenhang zu bringen sind.

1. die gemeldeten Störungen ausschliesslich bei Patienten aufgetreten waren, die subkutan, vorwiegend mit der Emulsionsmethode einmalig und mit nichtforcierten Gaben von Salvarsan behandelt worden sind;
2. dass es sich ausnahmslos um Patienten handelte, die im frischen Stadium der Erkrankung, nämlich 2—6—8 Monate nach der Infektion der Behandlung unterzogen wurden;
3. dass bei dem überwiegenden Teile der Patienten die Wassermannreaktion negativ war.

Gerade die eigentümliche Lokalisation im Ohr konnte die Vermutung nahelegen, dass es sich hier um eine toxische Schädigung von Nervengebieten, insbesondere des Akustikus, durch Salvarsan handeln könne. Diese Vermutung lag um so näher, als ja auch schon andere Arsenikalien, insbesondere das Arsazetin in einem kleinen Teile der Fälle Akustikusstörungen verursacht hatten, und das Hektin bei Anwendung grösserer Dosen dies wohl in noch höherem Grade auszuüben vermag.

Dennoch bin ich überzeugt, dass diese Annahme nicht zutrifft. Es sind insbesondere folgende Gründe, die dagegen sprechen:

1. sind entgegen der Angabe Fingers genau dieselben Erscheinungen (Optikus- und Akustikusstörungen mit Beteiligung anderer Sinnesnerven) bei rezenter Syphilis auch nach Quecksilber aufgetreten. Prof. Urbantschitsch in Wien hat schon darauf hingewiesen, dass er ähnliche Störungen nach Behandlung mit löslichen Quecksilberverbindungen gesehen hat. Dr. Benario konnte aus 7 eingesandten Krankenberichten, die eine genaue Beschreibung der einzelnen Krankheitsfälle enthielten, und einzelnen Briefen allein 10 Fälle zusammenstellen, bei denen die von Finger und Rille beschriebenen Erscheinungen am Akustikus genau in der gleichen Weise und genau in derselben Zeit nach Quecksilberbehandlung aufgetreten waren. Dabei stellt das durchsichtete Material nur einen verschwindend kleinen Bruchteil des Gesamtmaterials dar (cf. die zusammenfassende Arbeit Benario: Ueber Neurorezidive, besonders nach Quecksilberbehandlung, Seite 20 dieser Nummer).
2. Weiterhin ist in dieser Beziehung zu erwähnen, dass gerade von denjenigen, die die grössten Dosen verwandt haben (Genneric, Duhot, Weintraud), solche Störungen überhaupt nicht beobachtet worden sind. Nach den Erfahrungen bei Atoxyl und Arsazetin, wonach die toxische Schädigung proportional der injizierten Dosis wächst, hätten aber gerade diese Beobachter die

geschilderte Wahrnehmung in erhöhtem Masse machen müssen.

3. Gegen die toxische Wirkung spricht weiterhin der Umstand, dass ein Teil der beobachteten Fälle in glatter und prompter Weise durch antisypilitische Kuren beeinflusst wurde; ja, dass sogar in vereinzelt Fällen eine Injektion mit Salvarsan die Heilung herbeiführte. Das wäre aber unmöglich, wenn es sich um eine toxische Schädigung der Nerven durch Salvarsan handeln würde, denn es hiesse dies, Oel ins Feuer giessen und würde z. B. eine geringe Optikusschädigung durch Atoxyl durch weitere Injektionen von Arsenpräparaten auf das ungünstigste beeinflusst werden.
4. Schliesslich spricht auch die Tatsache, dass die spontan entstandenen Akustikus- und Optikuserkrankungen durch Salvarsan in glänzender Weise beeinflusst werden, gegen eine toxische Quote durch Salvarsan. Vorübergehende Exazerbationen, die hierbei zuweilen auftreten, erklären sich durch Schwellungen nach Art der Herxheimerschen Reaktion.

Es geht nach alledem aus diesen Beobachtungen hervor, dass es sich hier nicht um eine toxische Komponente handeln kann, sondern um Neurorezidive. Praktisch wichtig ist, dass diese schwere und unangenehme Form der Rezidive nur bei ganz frischer syphilitischer Erkrankung vorgekommen ist, indem hierdurch die Möglichkeit gegeben ist, eine Erklärung für diese Vorgänge zu finden und sie andererseits zu vermeiden.

Es kann nicht bezweifelt werden, dass in der Frühperiode der Syphilis eine maximale Dispersion der Syphiliserreger innerhalb des Organismus stattfindet, worauf auch schon Hoffmann⁵⁾ aufmerksam gemacht und experimentell nachgewiesen hat, und es ist klar, dass die Möglichkeit, dass sich einzelne Herde der Sterilisation entziehen, um so grösser sein muss, je grösser ihre Zahl. Ich schliesse mich in dieser Deutung genau dem an, was Wechselsmann über Herdrezidive gesagt hat. Ich verweise wegen ihrer Entstehung auf die ausführlichen Erörterungen dieses Autors. Dieselbe kann zum Teil bedingt sein durch die so häufige Reinduration des Schankers durch anatomische Verhältnisse. Wechselsmann sagt hierüber: „Aus den schönen Injektionspräparaten Ehrmanns sehen wir, wie ein Teil dieser in Spirochätennestern gebildeten Infiltrate zeitweise ohne Blutgefässe ist und wie später wiederum die kleinen Gefässe infarziert sind und daher die ja für

⁵⁾ Hoffmann: Die Aetiologie der Syphilis.

Syphilis charakteristischen Rückbildungsprozesse eintreten. Dazu kommt noch, dass die im äussersten adventitiellen Bindegewebe verlaufenden, ernährenden Blutkapillaren in Infiltrate eingebettet oder aber durch endovaskulitische Prozesse verschlossen sind, wie es das Präparat einer frischen Venensyphilis der Wade so schön zeigt. — Gerade für die sekundäre Syphilis sind diese letzteren Verhältnisse von wesentlicher Bedeutung. Es ist aber einleuchtend, dass auch das beste Mittel nicht wirken kann, wenn es nicht zu den Spirochäten gelangen kann.“

Ähnliche Verhältnisse müssen auch bei den Neurorezidiven vorliegen. In dieser Beziehung ist von Wichtigkeit, dass überhaupt die Nervenstämme als solche zu den am wenigsten vaskularisierten Gebieten gehören und dass es nur ganz geringfügiger Umstände bedarf, um temporär diese Zirkulation noch weiter zu beeinträchtigen, besonders aber bei den Sinnesnerven, die ja noch mehr oder minder enge Knochenkanäle zu passieren haben.

Oedem in der Umgebung der Hirnnervenstämme würde nach Lage ihrer Austrittsverhältnisse am meisten gefährden den II, VII und VIII, weniger den III, IV, VI, am wenigsten den V, IX, X, XI, XII. Nerven.

ad II. Der *N. opticus* tritt begleitet von der *Arteria ophthalmica* durch das *Foramen opticum*; er ist auf seinem ganzen Verlauf von einer ziemlich engen Duralscheide umgeben.

ad VII, VIII. Der *Fazialis* tritt mit dem *Akustikus* in den *Meatus auditorius internus*. Die beiden Nerven liegen hier in einem engen knöchernen Kanal; der *Fazialis* zieht weiterhin mit zwei Biegungen in die Schädelbasis.

ad III, IV, VI. *N. oculomot., trochlear. und abducens* sind zwar in der *Fissur. orbitalis superior* von Knochen nicht so fest eingeschlossen, doch bildet der *Annulus tendineus communis Zinni* um sie eine feste Scheide und gestattet ihnen kein Ausweichen.

ad IX—XII. *N. glossoph., vag., hypogl., access.* sind in dem weiteren *Foram. jugulare* hinsichtlich der Frage einer mechanischen Pressung viel günstiger gestellt.

Andererseits stellt aber gerade das Ohr ja einen *Locus minoris resistentiae* dar, indem bei den so häufig auftretenden Rachenaffektionen der Frühluetiker sehr leicht vorübergehende unbedeutende Störungen, wie Tubenverschluss, konstitutionelle Hyperämie des Mittelohrs, sich einstellen können. Ich darf hier vielleicht noch erwähnen, dass einer der obenerwähnten Akustikusfälle in der Frühperiode auf der einen Seite eine *Otitis media* darbot. Der Patient erkrankte dann sekundär an einem einseitigen Labyrinthrezidiv auf der vorher affizierten Seite; hier dürfte also wohl ein Zusammenhang der Lokalisation des

Neurorezidivs mit vorhergehender Erkrankung ohne weiteres gegeben sein.

Es handelt sich also bei den oben beschriebenen Erscheinungen ausschliesslich um syphilitische Neurorezidive, die an und für sich ganz belanglos wären und die nur durch ihre Lokalisation sich bemerkbar machen. Wie schon Wechselmann hervorgehoben hat, sind diese Rezidive spezifischer Behandlung, insbesondere auch mit Salvarsan, leicht zugänglich; sie sind also nicht etwa der Ausdruck einer besonderen Arsenfestigkeit der restierenden Keime.

Einen auffälligen Punkt möchte ich hier noch berühren, nämlich denjenigen, dass die Neurorezidive gewöhnlich den einzigen Ausbruch des Rezidivs darstellen und dass sie meist bei negativem Wassermann verlaufen und dass gewöhnlich andere Zeichen rezenterluetischer Erkrankung fehlen. Gerade der Umstand, dass bei den gewöhnlichen exanthematösen Rezidiven Neuroerscheinungen sich nicht ausbilden, scheint dafür zu sprechen, als ob die Keime, die im normalen Verlauf im Nervenzentrum selbst keinen günstigen Boden zur Entwicklung finden, nicht zur Auskeimung gelangten, wenn an anderen, begünstigteren Stellen des Organismus (Haut-, Schleimhautsystem), Spirillenwucherungen sich etabliert haben. Ich sehe daher in diesen geschilderten Neurorezidiven den Ausdruck einer fast absoluten Sterilisation, die nur einzelne ganz singuläre Keime zurückgelassen hat. In dieser Beziehung ist es auch leicht verständlich, dass prinzipiell dieselben Erscheinungen bei Quecksilberbehandlung vorkommen, wie aus den vorher mitgeteilten, von Dr. Benario zusammengestellten Fällen hervorgeht. Unter Berücksichtigung des relativ sehr kleinen Materials, das durchmustert wurde, sind die 10 Fälle immerhin nicht unbeträchtlich zu nennen. Wenn die bei Quecksilberbehandlung vorkommenden Neuroerscheinungen zahlenmässig vielleicht seltener sind, so beruht dies darauf, dass das Quecksilber nur in seltenen Fällen eine so energische Sterilisation ausübt wie Salvarsan. Dass aber für das Auftreten der Erscheinungen an den Sinnesnerven das Salvarsan nicht verantwortlich gemacht werden darf, geht weiter aus der Tatsache hervor, dass diese Affektionen durch Salvarsanbehandlung oder durch anderweitige antisypilitische Therapeutika zur Heilung gebracht worden sind. Unter den 10 erwähnten nach Quecksilberbehandlung aufgetretenen Neurorezidiven am Akustikus im Sekundärstadium wurden 7 vollständig geheilt, und zwar 6 durch Salvarsan, während beim 7. die Medikation mir unbekannt ist, ein Fall, der noch in Behandlung ist, gebessert, ein Fall mit doppelseitiger Affektion, auf der einen Seite geheilt, auf der anderen nicht, und nur ein Fall nicht beeinflusst. Aber sowohl dieser als auch der vorhergehende Fall waren auch schon vorher wegen der Aku-

stikusstörungen vergeblich mit Hg behandelt worden. Ebenso wurde die überwiegende Zahl der nach Salvarsan aufgetretenen Neurorezidive entweder durch eine erneute Salvarsaninjektion oder durch Hg-Behandlung allein, oder durch eine kombinierte Hg- und Salvarsanbehandlung zur Heilung gebracht. Allerdings ist es auffallend, dass es scheint, als ob diese Akustikusstörungen sich an einigen Stellen besonders häufen. Dies scheint der Fall zu sein in der Fingerschen Klinik und weiterhin bei Rille-Leipzig, der allein 3 Akustikusfälle beobachtet hat. Es deutet das auf besondere Nebenumstände hin, die zu eruieren vorläufig nicht möglich ist, die aber jedenfalls die Möglichkeit offen lassen, dass noch ganz besondere, vielleicht in lokalen Verhältnissen gelegene Umstände hinzukommen, die auf das Auskeimen der residuellen Keime begünstigend wirken (abnorme Zersetzungen innerhalb des Depots, die möglicherweise bakterieller Natur sind).

Es schien mir wichtig, diese Tatsachen festzustellen insofern, als auch dadurch die Möglichkeit gegeben ist, diese auf den ersten Blick so bedenklichen Zustände zu vermeiden. Da sich diese Zufälle fast ausschliesslich in der allerersten Frühperiode, auf deren schwere Beeinflussung von allen Seiten hingewiesen ist, etabliert haben, da es sich weiterhin nur um Fälle handelt, die mit nur einmaligen Dosen und gewöhnlich mit der am schlechtesten resorbierbaren Applikationsform behandelt sind, so wird man sich entschliessen müssen, alle derartigen Fälle energisch zu behandeln und unter allen Umständen, um die resistenten Keime zu sterilisieren, einer einfachen oder doppelten Reinjektion zu unterwerfen, eventuell noch unter Zwischenschiebung von Kombinationskuren (Quecksilber, Jodkali) oder falls das nicht möglich ist, die bisher übliche Behandlung durchzuführen.

Ich komme nun zu dem dritten wichtigen Punkt, die allgemeine Toxizität des Präparates. Wie ich schon erwähnt hatte, ist es a priori ganz undenkbar, ein synthetisches Präparat aufzufinden, das hohe sterilisierende Eigenschaften hat und dabei absolut unschädlich ist, das heisst unter keinen Umständen gefährliche Wirkung ausüben kann. Die ganze Geschichte der Arzneimittellehre zeigt, dass es keinen einzigen Arzneistoff gibt, der nicht bei gegebener Ueberempfindlichkeit einmal den Tod herbeiführen könnte. Insbesondere darf ich hier nur daran erinnern, dass anscheinend ungiftige Substanzen, wie Phenazetin z. B., wenn auch ganz vereinzelt, so doch in Ausnahmefällen grössten Schaden anrichten können — wie eigentlich jedes der verwandten Arzneimittel. Häufig ist es durch die Erfahrung möglich geworden, durch Sichtung der Kasuistik die besonderen Kontraindikationen jeweils auffindig zu machen (Karbol, Jodoform), die diese Schädigungen auf ein nicht in Betracht kommendes Minimum herabzusetzen

gestatten. Ich habe schon an anderer Stelle durch Vergleich mit dem Chloroform gezeigt, dass der Giftbegriff ein ganz relativer ist: dass die Mortalität bei Chloroform bei ganz gesunden, kräftigen Leuten nicht 1: 50 000 übersteigt, dass sie beim Durchschnittskrankenhausmaterial 1: 2070 ist, während bei Herzkranken die Gefahrchance spontan in die Höhe schnellte. Das gilt auch von Salvarsan.

Möglicherweise kann bei verschiedenen Krankheiten — und ich habe hier an erster Stelle hochfieberhafte und schwere Infektionskrankheiten im Auge — die allgemeine Resistenz häufig individuell vermindert sein; es empfiehlt sich daher, jeden Krankheitstypus gesondert zu behandeln und nicht die verschiedensten Krankheiten in einen Topf zu werfen. Ich beschränke mich daher heute ausschliesslich auf die Erfahrungen, die bei syphilitischen Erkrankungen der verschiedensten Art mit Salvarsan gemacht worden sind. Hierbei hat sich gezeigt, dass das Präparat im allgemeinen als eine ausserordentlich wenig toxische Substanz zu gelten hat, wenn man bestimmte Erkrankungstypen, als die ich schon vor langer Zeit ausgedehnte Degenerationen des zentralen Nervensystems und Herzaaffektionen bezeichnet habe, ausschaltet. Ich habe schon von Anfang an in meinen dem Präparat stets beigegebenen Gebrauchsanweisungen folgende Bedingungen gestellt:

„Von der Behandlung auszuschliessen sind Leute, die ein erregbares Herznervensystem oder gar einen Herzfehler aufweisen, ferner Fälle mit Gefässdegenerationen, Aneurysmen, vorhergehenden Hirnblutungen sowie alte Leute“. Diesen füge ich noch an schwere Nephritis, Diabetes, Magengeschwüre.

Aber diese meine Beschränkungen sind bei dem so wirkungsvollen Mittel häufig mit Bewusstsein überschritten worden, weil man auch bei Erkrankungen, die absolut tödlich enden mussten, doch noch einen allerletzten Versuch wagen wollte. Wenn Salvarsan bei akuter Leukämie, bei Leberatrophie, bei hochgradigstem Diabetes mellitus, bei schwersten zerebralen Störungen angewandt worden ist, so ist ja dagegen an und für sich nichts einzuwenden, da andererseits bei vereinzelt nichtsyphilitischen Krankheiten und vielleicht sogar bei bestimmten Krankheitsgruppen — und ich erwähne hier z. B. Kala azar, vielleicht auch die Schlafkrankheit — das Präparat Salvarsan aufs allerbeste gewirkt hat. Aber dagegen muss ich entschieden Protest erheben, dass in diesen Fällen, in denen ein Nutzen kaum wahrscheinlich ist, von einem Fehlerfolge oder gar aus dem Exitus auf eine besondere Toxizität des Mittels geschlossen wird, dass diese Vorfälle dann registriert

und — wie das Hallopeau tut — immer wieder als Illustration der besonderen Gefährlichkeit des Mittels aufgeführt werden. Es darf doch nicht wundernehmen, wenn bei solchen Krankheitsformen die Einführung eines so differenten Mittels unter Umständen den ohnehin unvermeidlichen letalen Ausgang vielleicht beschleunigt, wie dies bei der Operation verlorener Fälle ja häufig genug vorkommt. Wollte man aber derartige Todesfälle dem Mittel zur Last legen, dann könnte man auch den Nachweis erbringen, dass Morphinum eine ganz gefährliche Substanz ist und eine hohe Mortalität besitzt.

Zur Charakterisierung dessen, welch ausserordentlich schweres Krankheitsmaterial zur Behandlung vielfach verwandt worden ist, darf ich vielleicht anführen, dass mir allein 5 Fälle bekannt sind, die für die Injektion bestimmt waren und bei denen sie nur aus äusseren Gründen verschoben wurde, aber nicht ausgeführt werden konnte, weil die Patienten in der Zwischenzeit gestorben waren. Drei derselben waren Paralytiker, ein weiterer Fall betraf maligne Syphilis, während der fünfte, im Miassnitzkaja-Krankenhaus zu Moskau beobachtete, bei der Aufnahme gar keine Besonderheiten dargeboten hatte, und ebenfalls vor der Injektion ad exitum kam. Die Sektion ergab keine groben, in die Augen fallenden Veränderungen, höchstens Arteriosklerose. Als wahrscheinliche Todesursache wurde ein Anfall von Angina pectoris angenommen. Wäre hier die Injektion erfolgt, so würde, zumal bei negativem Befund der Organe, der Tod ausschliesslich dem Mittel zur Last gelegt worden sein. Mir sind diese Fälle lediglich als Kuriosa gemeldet worden und ich bin überzeugt, dass *re vera* dieselben Vorfälle noch viel häufiger vorgekommen und nicht zur Kenntnis gelangt sind.

Ich beschränke mich deshalb darauf, an dieser Stelle nur diejenigen Todesfälle aufzuführen, die für die praktische Behandlung von Wichtigkeit sind. Es sind dies:

1. der bekannte Fall von Spiethoff:

28 jährige, sehr anämische, äusserst unterernährte Patientin, die wegen tertiärer Rachenlues vor 3 Jahren eine Atoxylkur durchgemacht hatte und die nach Injektion von 0,5 monazider Lösung zum Exitus gekommen ist. Die Sektion ergab: tertiäre Rachenlues, mit hochgradiger Striktur des Rachens, vernarbte Gummien in der Leber, Hypoplasie des Herzens und der Aorta.

Es lag also bei dieser Frau ein unerquickliches Zusammentreffen mehrerer Komplikationen vor: Sehr schlechter Ernährungszustand, herabgeminderte Respiration, Hypoplasie des Herzens.

Ich habe damals die Vermutung ausgesprochen, dass es sich hier um eine Schockwirkung handelte, die durch die besonders schmerzhaft wirkende monazide Lösung ausgelöst wurde.

2. Der 2. Fall ist der bekannte Todesfall von Geheimrat Anton in Halle, der wegen eines längst abgelaufenen Prozesses einer seit 5 Jahren bestehenden Infektion, die zu einem ziemlich grossen abgekapselten Erweichungsherd im linken Parietallappen geführt hatte, nach intravenöser Injektion von 0,4 g Salvarsan ad exitum gekommen ist.

Es ist hier entsprechend den Anschauungen von Anton zuzugeben, dass möglicherweise die Art der Applikation, — die intravenöse Injektion einer relativ konzentrierten stark sauren Lösung — die Schuld an dem Ausgang getragen hat, da nach unseren eigenen Erfahrungen und auch neuerdings nach den Experimenten von Hering-Prag saure Lösungen, intravenös appliziert, weit stärkere toxische Wirkung haben als die alkalischen, von uns im Tierversuch und von Alt bei Menschen eingeführten Lösungen.

Das Sektionsprotokoll dieses Falles lautete:

Ausgedehnte, besonders kortikale Erweichungen des linken Temporal-, zum Teil auch Parietallappens; Hydrocephalus internus; Anämie und Oedem des Gehirns; Leptomeningitis chronica der Konvexität; Hyperämie und Oedem der Lunge; schlaffes Herz mit muskulöser Atrophie, besonders rechts, Adipositas cordis, Hypoplasie der linken Niere, Milzschwellung, Hyperämie der Leber. — Die Wand des rechten Ventrikels war kaum 2 mm stark, das aufliegende Fett ca. 5 mm; Muskel schlaff, etwas graurot, nicht ganz gleichmässig, Schnittfläche leicht gesprengelt.

Es hat sich also auch in diesem Falle, wie ich besonders hervorheben möchte, um einen nicht vollkommen intakten Herzmuskel gehandelt, ein Umstand, der ganz besonders in Betracht zu ziehen ist. Ich glaube, dass, wenn dieser Fall etwa in der Chloroformnarkose gestorben wäre, ausschliesslich die gefundenen Herzveränderungen als Todesursache genügt hätten.

Fall 3. Der dritte Fall betrifft einen 39 jährigen Patienten, der seit Juni dieses Jahres Herzbeschwerden hatte; Herz nach links verbreitert, diastolisches Geräusch über der Aorta, volle Kompensation, Pupillendifferenz und -starre.

Patient erhielt vor der Injektion mit 606 — intravenös 0,5 — eine Skopolamin-Morphium-Einspritzung und starb 5 Stunden nach der Injektion.

Die anatomische Diagnose von Herrn Prof. Fischer-Frankfurt a. M. lautet: Schwere Herzhypertrophie beider Ventrikel, hochgradige Aorteninsuffizienz, Aortitis luetica, Sklerose der Koronararterien mit Verengerung des Abgangs der Koronararterien, Myocarditis diffusa mit Verdünnung des Herzmuskels an der Herzspitze, Herzaneurysma. Es kann kein Zweifel sein, dass in diesem Fall die schwere durch den anatomischen Befund charakterisierte Herzveränderung Schuld an dem traurigen Ausgang gewesen ist.

Fall 4. (Kiel.) 26 jährige Frau, die ausser 2 Aborten, ohne von einer Infektion zu wissen, über Schmerzen in der Herzgegend klagte. Die genaue klinische Untersuchung ergab keinen Befund, dagegen war Wassermann positiv. Es wurden, weil die Frau gesunde Kinder haben wollte, 0,4 intravenös injiziert. Nach 3 Tagen starb die Frau, wie nachträglich festgestellt worden ist, unter Zeichen zunehmender Atemnot. Allerdings hatte dieselbe, entgegen der Vorschrift, gleich nach der Injektion wieder ihre schwere Gartenarbeit verrichtet.

Die Sektion ergab, dass an der Einstichstelle der Kubitalvene sich ein wandständiger Thrombus gebildet hatte und eine Embolie der Pulmonararterie; ausserdem bestand Aortitis specifica, Sklerose der Koronararterien und Myodegeneratio cordis.

Auch in diesem Falle lag also ein verhängnisvolles Zusammentreffen verschiedener unglücklicher Umstände vor, insbesondere das Entstehen der Thrombose, das wohl mit dem unzweckmässigen Verhalten nach der Injektion in Zusammenhang stand. Wäre es möglich gewesen, die Frau in ärztlicher Observation zu halten, so würde bei zweckmässigem Verhalten die Ausbildung eines so grossen Thrombus und die Verschleppung desselben sicher zu vermeiden gewesen sein. Dass nebenher aber auch die gefundenen bedeutsamen Herzveränderungen eine erhebliche Rolle bei dem Todesfall gespielt haben, ist wohl nicht zu bezweifeln.

Fall 5. Bei diesem Fall, der in Leipzig vorgekommen und von prinzipieller Wichtigkeit ist, handelte es sich um einen jungen Mann, kräftig, 23 jährig, der im September mit Salvarsan behandelt wurde und im November unter der Erscheinung eines schweren Ikterus und profusem Nasenbluten auf dem Transport nach dem Krankenhause starb. Die Sektion hat eine interstitielle schwere Nephritis und schwere Leberentzündung mit starker Verfettung ergeben. Nähere Daten über den Fall liegen mir nicht vor.

Das sind die Fälle, die ich, weil praktisch wichtig, hier besonders erwähnen möchte. Wie Sie sehen, handelt es sich bei den 4 ersten Fällen immerhin um Patienten, die als erheblich, zum teil als sehr schwer erkrankt bezeichnet werden müssen und keiner von ihnen war im Besitz eines gesunden, voll leistungsfähigen Herzens. Bei Fall 3 war die Prognose nach dem anatomischen Befund direkt ungünstig, event. auch bei Fall 4. Auf jeden Fall weisen diese Vorkommnisse darauf hin, wie recht ich hatte, auf die Bedeutung und die Gefahren hinzuweisen, die eine Behandlung mit Salvarsan bei Erkrankungen des Herzens bieten. Dass unter diesen Umständen die intravenöse Injektion noch besonders die Gefahr erhöht, ist wohl ohne weiteres verständlich. Ich hatte daher auch in meinem Rundschreiben über die intravenöse Injektion besonders darauf aufmerksam gemacht, wie notwendig es sei, bei Herzveränderungen besondere Vorsicht in der Behandlung walten zu lassen. Allerdings muss ich noch darauf hinweisen, dass bei dreien dieser Fälle auch insofern ein unglücklicher Zufall interferiert hat, als damals das Mittel noch neu und die

den Herzveränderungen drohenden Gefahren noch nicht genau bekannt waren. Solche Unfälle werden sich also in Zukunft leicht vermeiden lassen.

Fall 5 nimmt dagegen eine Sonderstellung ein, indem hier der Exitus eingetreten ist nicht infolge von Herzveränderungen, sondern infolge eines *chronischen Ikterus*, und *Leberdegeneration*⁶⁾. Trotzdem genauere Daten über diesen Fall mir fehlen, möchte ich doch annehmen, dass dieser Fall als eine chronische, durch das Mittel bedingte Intoxikation anzusehen ist. Es ist — und ich werde später noch darauf zurückzukommen haben — von verschiedenen Autoren gelegentlich das Auftreten von Ikterus beobachtet worden, gewöhnlich 8—10 Tage nach der Injektion. Ein ähnlicher Fall ist schon vor längerer Zeit von *Iversen* bei Rekurrens beschrieben worden. Es handelte sich um eine ausserordentlich schwer und vielfach erkrankte Patientin, bei der Alkoholismus noch eine erschwerende Rolle spielte. Bei syphilitischen Lebererkrankungen hat sich dagegen gezeigt, dass im allgemeinen der Ikterus ausserordentlich günstig verläuft und binnen ganz kurzer Zeit vollkommen verschwindet. Ich bin überzeugt, dass — wie ich später ausführen werde — in den Salvarsandepots (und ich nehme auch in dem Leipziger Fall die Injektion einer Emulsion an) Zersetzungs Vorgänge stattfinden, die sich in dem garnicht seltenen Auftreten schwer fieberhafter Erkrankungen mit oder ohne Exanthem oder Ikterus geltend machen.

Aber gerade diese verschiedenen Beobachtungen waren für mich die Veranlassung, die Anwendung der Emulsionen zu verlassen und dafür die intravenöse Injektion vorzuschlagen.

Um noch einmal zu rekapitulieren, so glaube ich, dass die eben eingehend erörterten Fälle, in denen der Tod in einen direkten Zusammenhang mit dem Mittel gebracht werden kann, das Schuldkonto des Präparates nach dem Gesagten nicht erheblich belasten dürften, wenn man einerseits die klinischen Befunde und andererseits die Obduktionsbefunde in Erwägung zieht, und wenn man ferner bedenkt, dass doch etwa 25 000, vielleicht jetzt 30 000 behandelte Fälle in Betracht kommen, gegenüber der geringen Zahl der erwähnten Unfälle. Wenn man die von mir ursprünglich angegebenen Kontraindikationen (schwere Herz- und Nervenerkrankungen) einhält, wenn man schwere kachektische Zustände, sofern diese mit der Syphilis nicht in Zusammenhang stehen, insbesondere fortgeschrittenen Diabetes, schwere Nephritis, fortgeschrittene Lungentuberkulose aus dem Spiel lässt, glaube ich, dass die Anwendung des Mittels überhaupt

⁶⁾ Auf die Entstehungsursache der ersten 4 Fälle werde ich noch zurückzukommen haben.

keine Gefahren bietet und dass auch die vorgekommenen Todesfälle, die ja an erster Stelle durch die Anwendung des Mittels bei Paralytikern verursacht worden sind, vollkommen hätten vermieden werden können. In dieser Beziehung darf ich vielleicht auf das Wort eines Mannes wie *G a u c h e r* hinweisen, der zu den heftigsten Gegnern des Mittels gehört und daher gewiss als unparteiischer Zeuge angerufen werden kann; derselbe sagt: „Je n'ai rien à dire des accidents que pourrait produire l'arsénobenzol, car je n'ai opéré que dans des conditions ou je ne pouvais avoir d'accident.“

Auf die anderen mehr leichten Nebenerscheinungen, auf die Schmerzhaftigkeit, die mit der subkutanen Injektion verbunden ist, auf die Schwellungen, Erweichungen und Nekrosen, die mich ebenfalls mitbestimmt haben, von der weiteren Anwendung dieser Methode abzuraten, will ich hier nicht näher eingehen und nur anführen, dass ein Teil dieser unangenehmen Nebenwirkungen möglicherweise auf bakterielle Verunreinigungen zurückzuführen sind, die bei der bisherigen beliebten Herstellung der Lösungen nicht ganz leicht zu vermeiden sein dürften. In dieser Beziehung möchte ich auch anfügen, dass ich den allgemeinen Beteuerungen einer absoluten Sterilität der *Salvarsanerweichungen* keinen unbedingten Glauben schenken kann. So teilte mir *Max Neisser* mit, dass unter 4 von ihm untersuchten Proben aus solchen Erweichungen einmal *Streptokokken*, einmal *Staphylokokken* herausgezüchtet wurden und zweimal Sterilität vorlag. Dass eine bakterielle Verunreinigung viele Nachteile bringen kann, dass sie zu Eiterungen und Thrombosen führen kann, dass sie die Resorption des Mittels verhindert und daher die Heilwirkung verdeckt, ist leicht verständlich.

Nur mit einem Worte möchte ich hier noch die eigentümlichen *Blasenstörungen* streifen, die zuerst von *Prag* aus beobachtet worden sind. Es hat sich ergeben, dass diese Erscheinungen möglicherweise im Zusammenhang stehen mit einer Oxydation des Präparates, bei der sich die viel toxischere *Arsenoxydverbindung* gebildet hat. *Eitner* und *Malinowski* haben diese Blasenstörungen schon näher besprochen und demnächst wird auch von *Sobotka* ein ausführlicher Artikel erscheinen^{6*)}, auf den ich hiermit verweise. Zum teil kann die Bildung dieses giftigen Stoffes dadurch bedingt sein, dass das Präparat unzuweckmässig aufbewahrt wurde, das heisst, dass die Röhrrchen geöffnet und nicht gleich aufgebraucht worden, oder dass man die Lösungen länger stehen liess oder aber es kann sein, dass die Röhrrchen einen kleinen Riss bekommen hatten, der den Luftzutritt ermöglichte.

^{6*)} Inzwischen erschienen in d. W. 1910, No. 51, S. 2683.

Nachdem ich im vorstehenden die Schattenseiten des Präparates eingehend beleuchtet habe, möchte ich zu den Momenten übergehen, die zu Zweifeln an der spezifischen Wirkung des Mittels Veranlassung gegeben haben. Zuvor gestatten Sie mir aber (gegenüber dem Schuldkonto des Präparats) noch hervorzuheben, dass abgesehen von der heilenden Wirkung von Salvarsan auch seine wunderbar robrierende Wirkung auf den Organismus von den verschiedensten Seiten festgestellt und betont worden ist, die sich durch Wohlbefinden und Zunahme der roten Blutkörperchen dokumentiert. Auf letzteren Punkt ist zuerst von der Prager Klinik hingewiesen worden.

Kommen wir nun zurück auf die Momente, die zu Zweifeln an der spezifischen Wirkung des Mittels Veranlassung gegeben haben. Es hat Autoren gegeben und gibt es heute noch, die an einer spezifischen Wirkung des Mittels überhaupt zweifelten, oder diese nur gering einschätzten. Das muss wirklich sehr wunderlich erscheinen gegenüber den tatsächlichen Feststellungen, dass das Mittel gegen die verschiedensten Formen von Spirillenerkrankungen in der allerbesten Weise wirkt. Ausser Syphilis sind es nämlich noch verschiedene andere Spirillenerkrankungen, die ausserordentlich günstig durch Salvarsan beeinflusst werden, so Rekurrens, Framboesie, Angina Vincentii. Auch bei Tiererkrankungen, und zwar nicht nur im Laboratoriumsversuch, sondern auch in Gross-epidemien, hat Salvarsan schon vorzügliches geleistet, indem Dschunkowsky gefunden hat, dass es die Spirillose der Gänse heilt, während Ornstein die Hühnerspirillose damit behandelt und Heilerfolge erzielt hat. Und wenn wir nun lesen, dass nach Gerber sogar gelegentlich selbst Zahnspirochäten dem vernichtenden Einfluss des Präparates unterliegen, so ist es mir unfasslich, wie man gegenüber solchen Tatsachen an der primären Heilfunktion des Präparates überhaupt zweifeln kann.

Ein weiterer Einwand wird erhoben, indem man sagt, dass zwar das Mittel gegen frei im Blute liegende Spirochäten, wie bei Rekurrens, Gänsespirillose, wirken kann, dass aber Krankheiten, in denen wie bei Syphilis die Parasiten vorwiegend in Geweben sitzen, eine *Therapia sterilisans magna* überhaupt nicht möglich sei. Dieser Standpunkt ist nach meiner Ansicht unzutreffend, denn die eingehendsten Untersuchungen über Trypanosomen haben gezeigt, dass bei Kaninchen die chronischen Trypanosomenerkrankungen ausgedehnte Gewebsveränderungen hervorrufen, die das ganze Bild beherrschen. Trotzdem gelingt es auch in diesen Fällen mit einem Schlage für gewöhnlich, eine vollständige Sterilisierung und Heilung des Organismus herzuführen. Auch bei der Syphilis glaube ich, dass entsprechend den vorhin zitierten

Aeusserungen von Wechselmann die im Gewebe liegenden Spirochäten glatt der Abtötung unterliegen, und dass nur solche sich derselben entziehen können, die von der Blutzirkulation, etwa durch Lagerung in nekrotischen Herden oder in bestimmten Nerven, nicht berührt werden, wie ich schon vorstehend eingehend erörtert habe.

Die jetzt vielfach auf Grund der zahlreichen Rezidive fast allgemein gehegte Ueberzeugung, es sei bei Syphilis durch Salvarsan eine *Therapia magna sterilisans* überhaupt nicht auszuführen, halte ich nicht für zutreffend. Bei der eminenten Bedeutung dieser Auffassung darf ich aber vielleicht noch etwas näher auf einzelne Punkte eingehen. Wenn man *Therapia magna* treiben will bei einer chronischen Krankheit, so ist das bei Mensch und Tier nur möglich, wenn relativ grosse Dosen in Anwendung gezogen werden und ein energischer Schlag ausgeführt werden kann. Ich darf hier vielleicht auf die Erfahrungen rekurrieren, die von Dr. v. Raven in Togo bei der Bekämpfung der Schlafkrankheit gemacht worden sind. Derselbe gibt mir über seine Behandlung mit *Arsenophenylglyzin* folgende Uebersichtstabelle:

Gesamtsumme der behandelten Fälle 111. Es wurden beobachtet bei der Anwendung von

Gruppe I.	1.	1 mal Dosis	1—10 mgr pro kg.	1 = 100,00 Proz.	Misserfolge
	2.	36 "	10—20 " "	20 = 55,56 "	" "
	3.	21 "	20—30 " "	7 = 33,33 "	" "
	4.	23 "	30—40 " "	5 = 21,70 "	" "
Gruppe II.	5.	29 "	40—50 " "	0	" "
	6.	20 "	50—60 " "	0	" "
	7.	3 "	60—70 " "	0	" "
	8.	1 "	70—80 " "	0	" "

Wie hieraus zu ersehen ist, ist der erreichte Erfolg ausschliesslich abhängig von der Grösse der Dosis; kleine Dosen haben einen gewissen Effekt, aber eine sichere Sterilisierung ist nur durch die Injektion einer grossen Dose zu erwarten.

Wir haben bis jetzt in der Syphilistherapie ungenügend dosiert. Einmalige Gaben von 0,4 und 0,5 des Präparates sind an und für sich nicht gross und der Ictus therapeuticus kann daher kein absoluter sein. Dann kommt noch erschwerend hinzu, dass die am meisten angewandte Methode, die subkutane Zuführung des Präparates in Emulsionsform für die Resorption wechselnde und im allgemeinen ungünstige Bedingungen schafft, so dass hierdurch der sterilisierende Effekt, wie er durch eine bruske Einführung erzielt wird, verschleiert ist. Natürlich lässt sich zur Zeit, nachdem erst 6 Monate seit Beginn der ausgedehnten Behandlung vergangen sind, ein sicheres Urteil noch nicht gewinnen, aber trotzdem glaube ich schon jetzt, dass selbst bei den unzu-

reichenden Dosen und Massnahmen ein Teil der behandelten Fälle zur Heilung gekommen ist. Ich darf hier vielleicht zwei Tatsachen anführen, die diese Annahme wahrscheinlich machen:

Die erste stützt sich auf Versuche, die ich im Jahre 1907 mit Prof. Herxheimer über die Behandlung mit Arsenophenylglyzin angestellt habe. Es ist das ebenfalls ein reduzierter Arsenkörper, der, wie Herxheimer, Alt, Neisser festgestellt haben, ähnlich wie Salvarsan wirkt, wenn auch die Wirkung eine viel schwächere ist. Es war sehr schwer, die damals behandelten Patienten unter ständiger Kontrolle zu halten, und es gelang endlich mit grosser Mühe im Dezember 1909, 12 dieser Arsenophenylglyzinpatienten wieder zu untersuchen. Von diesen waren 3 bis dahin frei von Krankheitserscheinungen geblieben. Ich lasse die Einzelheiten dieser Fälle hier folgen:

Diagnose bei Aufnahme	Krankenhaus- behandlung	Weiteres Schicksal	
		1907/08	1909
1. Kind S. (No. 44).			
Lues hereditaria	13. VIII. bis 17. X. 1907	seitd. symptomlos keine Behandlung	symptomlos, kräftig und wohl aussehend
	Arsenophenyl- glycin: 0,06, 0,07, 0,05	12. X. 08 sehr wohl aussehend sym- ptomlos	Wassermann —
2. W. (männl.) No. 51.			
Lues II. krustös. Papeln am Kopf, Nasolabialfalte u. Mund. Ulzera- tion. an d. Zunge, zerfall. Plaques am Gaumen, Lues maligna	6. bis 26. IX. 1907	seitdem angeblich symptomlos, ohne Behandlung.	11. X. 09 symptom- los, subjekt. Wohl- befinden, kein epi- leptischer Anfall.
	Arsenophenyl- glycin: 0,3, 0,4, 0,5 0,6	8. X. 08 vollständ. symptomlos sub- jektiv. Wohlbefd., keine epileptisch. Anfälle	12. X. 09 No. 865 Wassermann —
3. H. (männl.) No. 65.			
Lues II. krustös. Papeln am Kopf, Pap. an d. Stirn, zerfallende Pla- ques in d. Mund- höhle, L. maligna	17. IX. bis 19. X. 1907	seitd. symptomlos Latenzkur März 08	Mai 09 Latenzkur, 11. X. 09 symptom- los, 12. X. 09 No. 885
	Arsenophenyl- glycin: 0,3 0,4 0,5	do. Sept. 08 8. X. 08 symptom- los	Wassermann —

Wenn auch ohne weiteres zugegeben werden muss, dass die Beobachtungszeit für ein absolutes Urteil kaum ausreichend ist, so handelt es sich doch immerhin um einen Zeitraum von 2½ Jahren, innerhalb deren die drei Patienten, bei denen es sich um sehr schwere Fälle handelte, symptomlos bei negativer Wassermannscher Reaktion geblieben sind. Man darf hier also wohl eine wirkliche, vollkommene Heilung für möglich, sogar wahrscheinlich halten.

Als zweites möchte ich anführen, dass auch Alt in Uchtsprünge bei einer Reihe von Patienten — Tabikern —, die die Wassermannreaktion nach Behandlung mit Arsenophenylglyzin verloren hatten, noch nach 1½ Jahren das Fehlen derselben konstatierte. Man darf also wohl annehmen, dass eine Sterilisation stattgefunden hatte.

Wenn jetzt vielfach auf Grund der Rezidive die Flinte ins Korn geworfen und jede Möglichkeit einer absoluten Sterilisation geleugnet wird, so heisst das das Kind mit dem Bade ausschütten. Denn es ist ja selbstverständlich, dass die Misserfolge schnell zutage treten, während die wirklichen dauernden Heilerfolge erst nach längerer Zeit beurteilt und bewertet werden können. Wir befinden uns daher zurzeit in einer sehr unangenehmen Lage, indem wir den Hagel von Rezidiven über uns ergehen lassen müssen, ohne diesen die wirklichen Heilungen ziffernmässig entgegenhalten zu können. Von einer wirklichen Heilung kann man nur sprechen, wenn ein seltener Glücks- oder vielmehr Unglücksfall zu Hilfe kommt. In der Tat hat Schreiber über einen, vielleicht zwei Fälle berichtet, wo nach Neuinfektion ein typischer Schanker an anderer Stelle zu Ausbruch gekommen ist. Beide Fälle waren vorher mit Salvarsan mit Erfolg behandelt.

Wenn ich nun zu dem übergehe, was wir bis jetzt de facto erreicht haben, so ist wohl allgemein anerkannt, dass die bestehenden Krankheitserscheinungen in allen Phasen der Syphilis schnell durch Salvarsan zum Schwinden gebracht werden. Ich möchte hier nur einen, infolge seiner Impartialität und seines richtigen Urteils angesehenen Fachmann, Geheimrat Lesser, zu Wort kommen lassen, der sagt ⁷⁾:

„Am sichersten festgestellt ist der augenblickliche Heilerfolg. Die bestehenden Krankheitserscheinungen aus allen Phasen der Syphilis gehen rasch und gewöhnlich vollständig zurück. Die Frühererscheinungen, Primäraffekte, Ausschläge, nässenden Papeln, Schleimhauterscheinungen, Periostitis, Cephalaea, Iritis, alle diese Erscheinungen gehen in der Regel schnell zurück. In der ersten Zeit habe ich von jeder Lokalbehandlung abgesehen. Trotzdem überhäuteten sich z. B. die nässenden Papeln und wurden rasch resorbiert. Grosse Primäraffekte und manche papulöse Exantheme zeigten allerdings einen etwas langsameren Rückgang. Ganz besonderen Erfolg sehen wir bei der tertiären Syphilis und in noch höherem Masse bei den malignen Formen der Krankheit. Die tertiären Erscheinungen der Haut, der Schleimhäute, der Knochen heilen oft in einer überraschend schnellen Weise. Sequester werden

⁷⁾ Zur Behandlung der Syphilis mit dem Ehrlich'schen Präparat 606. Einleitender Vortrag zur Diskussion in der Sitzung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft am 8. November 1910.

abgestossen und die Ueberhäutung vollzieht sich in auffallend kurzer Zeit. Auf den stark epithelisierenden Einfluss des Mittels ist ja bereits von anderer Seite hingewiesen worden. Während alle bisher geschilderten Wirkungen gewiss auch mit unseren früheren Behandlungsmethoden, wenn auch teilweise in längerer Zeit, erzielt werden konnten, so sehen wir bei der malignen Syphilis Fälle heilen, die früher nicht geheilt werden konnten. So habe ich vor kurzem bei einem Patienten mit maligner Syphilis die, seit 11 Jahren bestehend, abgesehen von ausgedehnten Ulzerationen der Haut, die zur Vernarbung gebracht waren, zu einer Zerstörung des Gaumens, der inneren Nase, eines Teiles des Siebbeins geführt hatte, die diesen ganzen Hohlraum überziehende Ulzeration nach einer Injektion fast vollkommen ausheilen sehen, nachdem der Patient vorher eine grosse Reihe verschiedener Kuren mit Quecksilber, Jod und Atoxyl vergeblich durchgemacht hatte. Der Einfluss, den die Behandlung in diesem Falle ausübte, wird am besten durch die Tatsache dokumentiert, dass der Patient in der ersten Woche nach der Injektion um 16 Pfund zugenommen hat. Bei diesem Fall muss ich immer an das schöne Wort Ehrlich's denken, das sich allerdings auf ein anderes, freilich auf dem Wege zum Präparat Salvarsan liegendes Mittel, das Arsazetin, bezog, das Wort von den Zauberkugeln, die man einfach hinauswirft und die dann dank der ihnen innewohnenden geheimnisvollen Kräfte ihr Ziel sicher erreichen.

Ein sehr wichtiges Gebiet ist ferner die kongenitale Syphilis. Die Erscheinungen verschwinden auffallend schnell. In zwei Fällen von Parrot'scher Pseudoparalyse fingen die Kinder am zweiten, resp. dritten Tage an, den vorher schlaff herunterhängenden Arm wieder zu bewegen, offenbar, weil die vorher bestehende Schmerzhaftigkeit verschwunden war. Das rasche Verschwinden der Schmerzen ist z. B. bei gummosen Erkrankungen der Zunge von mir und anderen beobachtet worden. Kranke, die wochenlang sich nur von Flüssigkeiten ernähren konnten, waren einen oder zwei Tage nach der Injektion imstande, trockenes Brot oder trockene Schrippen ohne Schmerzen zu essen. Bei Syphilis congenita hat man die Injektion des Salvarsan als eine lebensrettende Operation bezeichnet und das ganz mit Recht. Von 9 Kindern im Alter von 5—12 Wochen, die mit Salvarsan behandelt wurden, ist keines gestorben, während in den Jahren 1908 und 1909 unter 27 Fällen ebenfalls von im Alter von 5—12 Wochen stehenden Kindern 10 gestorben sind. Das sind beinahe 40 Proz. Diese Erfolge bei der Syphilis congenita, die man ja mit Recht eine Spirochätenseptikämie genannt hat, scheinen mir ein sehr wichtiges und durchaus die Richtigkeit des Ehrlich'schen Gedankenganges bestätigendes Moment zu sein.“

Ich könnte aus meiner Korrespondenz noch eine ganze Reihe der wohl den meisten Aerzten schon bekannten Wunderkuren aufzählen: wie Knochenschmerzen, die jahrelang jeder Behandlung getrotzt hatten, Schluckbeschwerden, die die Nahrungsaufnahme vollkommen unmöglich machten, furchtbarste Kopfschmerzen oft schon nach wenigen Stunden verschwanden, wie bei einer seit 15 Jahren bestehenden Lähmung des Ischiadikus schon einige Stunden nach der Injektion deutliche Beeinflussung zu konstatieren war; aber ich verzichte darauf und möchte nur der Ansicht Ausdruck geben, die wohl die Mehrzahl der zahlreichen Untersucher übereinstimmend zugeben wird, dass das Salvarsan ein spezifisches Mittel ist, das an Kraft den bekannten spezifischen Syphilismitteln überlegen ist insofern, als eine einzige Injektion gewöhnlich dasselbe leistet wie eine lang und intensiv fortgeführte Quecksilberkur. Auch wenn wir von Dauererfolgen ganz absehen, stellt das Salvarsan eine wertvolle Bereicherung des Arzneischatzes dar.

Dagegen sind, wie ich schon oben erwähnte, die Ansichten, ob das neue Mittel imstande sei, die Syphilis radikal auszuheilen, im allgemeinen sehr geteilt. Massgebend hierfür sind insbesondere die zwei wichtigen Momente, die für die Beurteilung einer Dauerheilung in Betracht kommen; es ist dies das Verhalten der Wassermannreaktion einerseits und das Auftreten von Rezidiven andererseits.

Was die Wassermannreaktion betrifft, so sind die Meldungen, die von verschiedenen Stellen einlaufen, ganz ausserordentlich schwankend, und die Angaben über das Negativwerden bewegen sich zwischen 80 Proz. bis zu wenigen Prozenten der behandelten Fälle. Am ungünstigsten sind die jüngst von Bay et publizierten Erfahrungen, der nur bei ein paar Prozent der von ihm behandelten Fälle ein Verschwinden der Wassermannreaktion wahrnahm. Sehr bedeutsam und wichtig sind aber die Mitteilungen von G é r o n n e ⁸⁾ über seine eingehenden diesbezüglichen Versuche in der Weintraudschen Klinik. Es wurden hier von 124 Patienten mit Lues II resp. III 57 negativ, während 67 positiv blieben. Ganz wichtig ist aber die Feststellung, dass die Wassermannreaktion durch Wiederholung der Injektion in den Fällen, wo ausser dem positiven Wassermann Krankheitserscheinungen nicht mehr bestanden, durch eine zweite Injektion bei 25 Patienten unter 32, d. h. also in 78 Proz., negativ wurde. Es ergibt sich aus diesen Zahlen, dass es möglich scheint, durch systematische Reinjektion in ca. 90 Proz. der Fälle die Wassermannreaktion negativ zu gestalten. Ich halte es weiterhin möglich, den verbleibenden Bruchteil, in dem viel-

⁸⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1910, No. 49.

leicht besonders resistente Spirochätenstämme vorliegen, durch weitere Injektion — eventuell unter Zuhilfenahme einer Quecksilberbehandlung — ebenfalls noch zum Negativwerden zu zwingen.

Ganz entsprechende Befunde hat Gennerich⁹⁾ am Marinehospital in Kiel erhoben bei der von ihm ausführlich beschriebenen intensiven Behandlung. Es gelang ihm von 81 zum teil ausserordentlich schweren Fällen alle bis auf 3 auf negativen Wassermann zu bringen. — Auch Schreiber-Magdeburg hat in dieser Hinsicht die allerbesten Resultate. Sie sehen also, dass es durch zielbewusste Therapie, insbesondere durch ein- oder zweimalige Repetition der Injektion, gelingt, zu gleichmässig befriedigenden Resultaten hinsichtlich des Wassermann zu gelangen.

Aehnlich verhält es sich mit den klinischen Rezidiven. Es ist ganz eigentümlich, wie auch hier die Angaben schwanken. Während verschiedene Autoren angeben, dass die Rezidive nach Salvarsan häufig und schnell eintreten, berichten andere über ganz glänzende Erfolge auch hinsichtlich der Dauer. Allerdings scheinen diese letzteren fast ausschliesslich von den Kollegen erzielt worden zu sein, die entweder mit intravenösen Injektionen gearbeitet haben oder die das Präparat in gelöster Form, alkalisch oder sauer injiziert haben. So hat D u h o t unter 485 Fällen bisher nur 3 Rezidive gesehen; D o e r r in Wien, der seit etwa 7 Monaten die Therapie ausübt und ebenfalls mit monazider Lösung arbeitet, hatte laut Bericht vom 8. XI. bei einem fortlaufend, weil unter der Militärbehörde stehend, beobachteten Material von über 200 Fällen (darunter 30 Sklerosen) nur 7 Rezidive und davon 2 nach insuffizienten Dosen.

M a n t e g a z z a - Pavia hat unter 25 Fällen, darunter 6 Sklerosen, 9 rezenten und 6 malignen Fällen bisher nur ein Rezidiv erlebt, das bei einem im März mit nur 0,2 g behandelten Patienten 4 Monate nach der Injektion eingetreten ist.

Noch günstiger stellen sich die Resultate von A l t - Uchtersprings, der mir auf meine Anfrage deponierte:

„Rezidive in dem Sinne, dass negativ gewordene Wassermannreaktion wieder positiv wurde, sind 3 beobachtet.“

Und das bei einem sehr grossen behandelten Material!

Anfügen möchte ich noch, dass F a b r y - Dortmund, der mit der alkalischen Lösung intramuskulär arbeitet, bis jetzt unter 385 Fällen 6 Rezidive gehabt hat.

Oberstabsarzt Dr. S c h u l z in Strassburg hat, wie er mir am 6. XII. schrieb, unter 63 Fällen 4 Rezidive gesehen, von denen zwei dadurch entstanden sind, dass die subkutan an-

⁹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1910, No. 46.

gelegten Depots gangränös wurden, eröffnet und ausgelöffelt werden mussten. Die beiden anderen Fälle betreffen eine maligne Lues mit Nasengeschwür und einen der ersten mit 0,3 gespritzten Leute. Alle 4 erhielten eine intravenöse Reinjektion, 0,4—0,5, die die Erscheinungen in sehr kurzer Zeit beseitigte.

Ebenso sind die Resultate von G e n n e r i c h in Kiel auch nach dieser Seite hin ausgezeichnet gute, indem er unter 81 Fällen nur 4 Rezidive sah. 3 betrafen ganz maligne Syphilis und einer war nur einmal subkutan behandelt worden.

Schliesslich erwähne ich noch die Resultate von S c h r e i b e r - Magdeburg, der intravenös arbeitet, zum teil mit intravenösen Reinjektion und der bei über 800 Fällen nur vier Rezidive gesehen hat, während in der früheren Periode der intramuskulären Behandlung bei einer nicht grossen Zahl von Fällen 19 Rezidive aufgetreten waren.

Nun, meine Herren, wird man ja auch diesen wie allen derartigen Zusammenstellungen entgegenhalten, dass sie ganz unzulänglich sind, weil sich der grösste Teil der Behandelten, zumal in den Grossstädten, der Kontrolle entzieht. Das trifft aber bei den hier angeführten Stellen nur zu einem ganz geringen Teil zu, da ja D o e r r, G e n n e r i c h, S c h u l z an Militärhospitälern fungieren, in denen eine fortlaufende Beobachtung fast aller Patienten möglich ist. Ebenso ist Sanitätsrat F a b r y in Dortmund in der Lage, eine grosse Zahl seiner Patienten ständig zu kontrollieren. Und wenn auch den anderen genannten Mitarbeitern durch die Art ihres Krankenhausmaterials nicht eine so weitgehende Kontrolle möglich war, so haben auch sie doch der Frage der möglichst weitgehenden Verfolgung des Schicksals der Patienten ihre ganz besondere Sorgfalt zugewandt und sind demgemäss in der Lage gewesen, sicher einen erheblichen Teil ihrer Fälle im Auge zu behalten.

Erwähnen muss ich allerdings, dass diese auch bei schärfster Kritik als ausserordentlich günstig zu bezeichnenden Resultate vorwiegend an den Stellen vorliegen, die mit dem gelösten Präparat und nicht mit der ausgefällten neutralen Suspension gearbeitet haben. Die an diesen wenn auch vereinzelt Stellen erzielten Resultate sind doch so befriedigende, dass ich mit vollem Vertrauen der weiteren Entwicklung der Behandlung entgegen sehe.

Ich bin mir natürlich wohl bewusst, dass ein Patient, der Wassermann-negativ geworden ist, damit nicht geheilt ist. Ebenso ist es klar, dass ein längeres Freibleiben von Rezidiven auch nicht im mindesten eine Heilung garantieren kann, aber das kann man jetzt schon sagen, dass Behandlungsmethoden, die diese beiden Postulate nicht erfüllen, unmöglich zu einer Dauerheilung führen können. Wir müssen daher alle

unsere Kräfte daran setzen, zunächst die Methoden so zu gestalten, dass wir einen sehr hohen Prozentsatz der behandelten Fälle sicher Wassermann-frei erhalten und schnelle, ausgedehnte Rezidive möglichst vermeiden. Dabei wird sich ja zeigen, ob wir, um das zu erreichen, mit Salvarsan allein auskommen, oder ob es notwendig sein wird, neben und zwischen diesen Injektionen noch Adjuvantia (Quecksilberkuren) einzuschieben. Ich bin immer ein Freund der Kombinationstherapie gewesen und habe stets in meinen chemotherapeutischen Studien den Standpunkt vertreten, dass wenn irgend möglich, ein Doppelangriff auf die Parasiten vorzunehmen sei.

Wie Sie sehen, stehe ich auf dem Standpunkt, dass *re vera* eine einmalige Injektion, zumal in kleinen Dosen und in schwer resorbierbarer Form nur geringe Chancen bietet, die *Therapia sterilisans* durchzuführen. Ich habe ja schon vorhin an der Hand der Schlafkrankheitsbekämpfung gezeigt, dass, um eine *Sterilisatio magna* mit einiger Sicherheit zu erreichen, die Anwendung sehr hoher Dosen, wie sie bisher wohl kaum in der Syphilistherapie angewandt worden sind, notwendig werden; aber es steht zu hoffen, dass man demselben Ziel auch in einer mehr schonenden Weise, durch Wiederholung der Injektion — „*Sterilisatio fractionata*“ — sich nähern kann. In dieser Beziehung möchte ich darauf hinweisen, dass gerade die unangenehmsten Zufälle, die ich in der ganzen Periode erleben musste — die in Form von Neuroerscheinungen zutage tretenden Rezidive — schon der Ausdruck einer *Sterilisatio fere absoluta* sind und dass es vielleicht nur noch eines weiteren Schrittes bedarf, den Rest der *Spirochaeten* abzufangen und die Sterilisation zu einer kompletten zu gestalten. Aber trotzdem existieren schon Anzeichen, dass es in besonders günstigen Fällen vielleicht möglich ist — und ich rechne hierzu die frischen Schanker, die innerhalb der ersten Wochen zur Beobachtung resp. Behandlung kommen — durch eine einzige Injektion eine vollkommene Ausheilung zu erzielen. Die ersten positiven Hinweise hierauf hat uns Neisser gegeben, aber auch die Beobachtungen von Weintraud und Géronne, Duhot, Gennerich, Tänzer sprechen dafür, dass vielleicht bei ganz frischen Infektionen, insbesondere wenn die Drüsenschwellungen noch nicht universell und die Wassermannreaktion noch negativ ist, durch einmalige Injektion Heilung möglich ist.

Allerdings ist der Beweis der Heilung bei der Kürze der verfloßenen Zeit nur in den seltensten Ausnahmen, in denen der unglückliche Glücksfall einer Reinfektion vorliegt, zu erbringen; aber es liegen doch schon zwei derartige Beobachtungen vor, die eine oben von Schreiber erwähnte, die andere von Milian, wo durch Salvarsan geheilte frische Schanker nach einigen Monaten wieder zur Beobachtung

kamen mit typischen, an durchaus anderen Stellen gelegenen Primäraffekten.

In dem von Milian¹⁰⁾ beschriebenen Fall handelt es sich um einen Patienten, welcher im September 1910 an mehreren Schankern mit Spirochätenbefund mit 0,55 g Salvarsan behandelt wurde. Wassermannreaktion positiv. Glatte Heilung ohne sekundäre Erscheinungen. Am 6. Dezember Wassermannreaktion negativ. Am 12. Dezember bot der Patient zwei neue syphilitische echymatöse Schanker dar.

Und so darf ich der Entwicklung der Salvarsantherapie mit vollem Vertrauen entgegengehen. Ich glaube, dass die Periode der Kinderkrankheiten, die bei Einführung eines jeden neuen wirksamen Heilstoffes sich stets gezeigt hat und zeigen wird, hinter uns liegt und dass das Mittel schon jetzt einen gesicherten Platz in der Therapie sich erobert hat, der ihm so leicht nicht mehr geraubt werden kann. Gibt es doch eine ganze Reihe von Krankheitsformen; so vor allem die Mund- und Rachenaaffektionen jeder Art und Schleimhauterkrankungen der Nase; die weichen und feuchten, zum Zerfall der Kutis Anlass gebenden Hautsyphilide der Sekundär- und Tertiärperiode; die galoppierende Syphilis (Unna), weiterhin die kongenitale Syphilis, die quecksilberrefraktären Fälle, oder solche Fälle, bei denen Quecksilber und Jod nicht vertragen wird, oder auf diese immer wieder rasch Rezidive eintreten, bei denen schon jetzt das Salvarsan als das mächtigste, ja fast unentbehrliche Werkzeug in der Rüstkammer der Syphilistherapie sich erwiesen hat, indem es, wie Fabry am Schlusse der Besprechung seiner tertiären Syphilisfälle sagt, die Wirkung von Jod und Quecksilber in sich vereinigt, diese aber bei weitem an Schnelligkeit und Zuverlässigkeit übertrifft.

Ich sagte in Königsberg:

Die Pfosten sind in den Grund getrieben,

Nun gilt es zu bauen das fertige Haus.

Manch wertvoller Baustein ist seit dieser Zeit schon beigetragen worden, und die fernere ruhige Arbeit wird noch weitere hinzufügen, so dass zu hoffen steht, dass das erstrebte Ideal einer *Therapia sterilisans*, mag sich diese nun in einem oder mehreren Akten abspielen, sich bald in die erprobte Wirklichkeit umsetzen wird.

¹⁰⁾ La Semaine médicale No. 51, 1910.

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	weilMOmed
Coll.	pam
No.	WC 262
	1911
	E 335